



Rec'd PCT/PTO 27 SEP 2004

10/509605

#2

# BREVET D'INVENTION

**CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION****COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

23 AVR. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

<b>5 AVRIL 2002</b> à l'INPI REMISE DES PIÈCES DATE <b>75 INPI PARIS</b> LIEU <b>0204222</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>5 AVR. 2002</b>		<b>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 1, rue Carlé Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 18886-ASP			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b> Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date ____/____/____ Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b>		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	1, rue Carlé Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			



# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES FICILES DATE <b>5 AVRIL 2002</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0204222</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
<b>Vos références pour ce dossier :</b> <i>(facultatif)</i>		18886-ASP	
<b>6 MANDATAIRE</b>			
Nom		JAGUELIN-GUINAMANT	
Prénom		Sylvie	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	1, rue Carle Hébert	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex (France)
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01.55.72.68.07	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01.55.72.72.13	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			
<b>7 INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		<b>Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		<b>Uniquement pour les personnes physiques</b> <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  S. JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>  L. GUICHET	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

La nouvelle invention a pour objet une nouvelle association d'un antithrombotique et d'aspirine et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

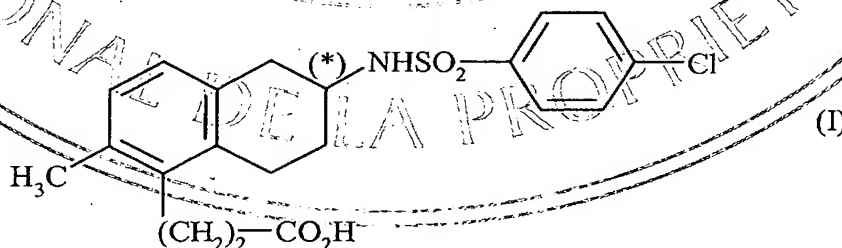
Plus spécifiquement, la présente invention concerne l'association d'un antagoniste des TP-récepteurs et de l'aspirine.

5 Le thromboxane  $A_2$  ( $TXA_2$ ) est un métabolite instable de l'acide arachidonique qui est impliqué dans la pathogenèse de nombreux désordres de la circulation sanguine. Le thromboxane  $A_2$  est un puissant activateur des plaquettes mais également un puissant vasoconstricteur qui possède des propriétés cellulaires prolifératives et pro-adhésives.

10 Le  $TXA_2$  et d'autres métabolites de l'acide arachidonique tels que l'endoperoxyde ( $PGH_2$ ), les HETE et les isoprostanes exercent leur activité par le biais de récepteurs communs nommés les TP-récepteurs.

Récemment, de nombreux travaux de recherche ont été effectués dans le but de prévenir les désordres circulatoires dus à la production excessive de thromboxane  $A_2$ . Parmi ces antagonistes, ceux décrits dans le brevet EP 648 741 se sont avérés de puissants et sélectifs  
15 antagonistes des TP-récepteurs, actifs par voie orale et ayant une longue durée d'action.

Plus particulièrement, le composé (A) de formule (I) :



sous forme racémique ou d'isomère optiquement pur ainsi que ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptables, s'est avéré être un puissant antithrombotique.

Ce composé inhibe sélectivement l'agrégation des plaquettes sanguines induite par une activation des TP-récepteurs. Ce composé présente de plus des propriétés antiathérosclérotiques après administration par voie orale.

5 Nous avons présentement découvert que l'association du composé A et de l'aspirine permettait de façon surprenante d'obtenir une synergie d'activité antithrombotique.

Il a été décrit dans la littérature que certaines associations d'agents antiagrégants plaquettaires comme le dipyridamole et l'aspirine ont des effets additifs et que cette association s'est révélée intéressante pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux.

10 D'autres associations d'agents antiagrégants plaquettaires avec l'aspirine ont été décrites dans la littérature. Ces agents antiagrégants agissant sur des voies d'agrégation plaquettaire (comme les voies purinergiques, ADP) qui sont différentes de celles de l'aspirine qui agit par voie du métabolisme de l'acide arachidonique, il était attendu d'observer des effets additifs d'activité entre ces composés.

15 L'association, objet de la présente invention, est, quant à elle, complètement différente : le composé A et l'aspirine agissent tous les deux sur les voies du métabolisme de l'acide arachidonique : le premier agit en inhibant de manière irréversible les cyclo-oxygénases qui transforment l'acide arachidonique en endoperoxyde (PGH<sub>2</sub>), le second agit en s'opposant à l'activité de certains métabolites de l'acide arachidonique comme le  
20 thromboxane A<sub>2</sub>, les isoprostanes et l'endoperoxyde.

De manière surprenante, il s'est avéré que l'association du composé A et de l'aspirine permettait d'obtenir une importante synergie d'activité qu'aucun enseignement de la littérature ne pouvait laisser prévoir.

25 Cet effet synergique a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye. Lors de ce test, il a été montré que l'activité antithrombotique du composé A est

potentialisée en présence d'aspirine et augmente de manière extrêmement importante et totalement non prévisible.

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) et l'aspirine peuvent se présenter sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les sels d'addition du composé (A), on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à une base pharmaceutiquement acceptable comme les sels de sodium, de potassium, de *tert*butylamine, de diéthylamine, etc...

A titre préférentiel, le sel utilisé sera le sel de sodium.

10 Parmi les sels d'addition de l'aspirine, on peut citer à titre non limitatif les sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable comme les acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, tartrate, le sel de lysine, etc...

Dans les associations selon l'invention, le composé (A) possède préférentiellement la configuration absolue (R).

15 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques renfermant une association du composé (A) et d'aspirine, éventuellement sous forme de sels pharmaceutiquement acceptables avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés.

20 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

La posologie est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient.

Dans les compositions selon l'invention, les quantités des principes actifs sont comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et entre 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

Les compositions selon l'invention sont donc utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de  
5 métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies. Ces pathologies incluent à titre non limitatif l'angor stable ou instable, le dysfonctionnement endothélial ou vasculaire qui accompagne des maladies comme l'hypertension, le diabète, l'insuffisance cardiaque, les troubles du système cardiovasculaire ou cérébrovasculaire, ou les troubles thrombo-emboliques associés notamment à  
10 l'athérosclérose.

Les associations selon l'invention ont été étudiées et l'effet de synergie a été mis en évidence dans un test de thrombose artérielle chez le cobaye.

Ce test est basé sur le modèle décrit initialement par Roux et Coll. (Thromb Haemost 71 : 252-256, 1994). Les cobayes sont anesthésiés par la kétamine + xylazine (90 + 12) mg.kg  
15 i.m.. La trachée est canulée et les animaux sont maintenus à respiration spontanée. La veine jugulaire est canulée, permettant l'administration intraveineuse des produits à tester. L'artère carotide est isolée, une sonde Doppler est installée permettant la mesure du flux sanguin artériel. Après stabilisation, une lésion de la paroi artérielle est créée par une pince, appliquée distale de la sonde Doppler. Suite à cette lésion, le flux sanguin diminue. Quand  
20 le flux atteint le niveau zéro, l'artère est secouée légèrement, ce qui permet de restaurer le flux. Le processus de thrombose continue conduisant de nouveau à une diminution et un arrêt du flux. Les phénomènes thrombotiques conduisent donc à un cycle de réductions de flux (CFR) qu'on observe pendant une période de 20 minutes. Après cette période, l'animal est traité ou non avec le composé (A) et on observe de nouveau pendant une période de 20  
25 minutes les CFR. Ces expériences sont réalisées chez des animaux contrôles ou chez des animaux traités par voie intraveineuse avec de l'aspirine (2 mg/kg).

Cette étude a été réalisée avec le sel de sodium de l'isomère (R) du composé (A).



Les résultats démontrent que  $10 \pm 1$  CFR/20 min sont observés chez les animaux non traités. Le composé (A), administré par voie intraveineuse, diminue de façon dose-dépendante les CFR ; un effet significatif est obtenu dès la dose de 0,3 mg/kg ( $5 \pm 2$  CFR/20 min). Une inhibition quasi totale ( $2 \pm 2$  CFR/20 min) est obtenue avec une dose de 1 mg/kg.

Chez les animaux traités à l'aspirine,  $8 \pm 1$  CFR/20 min sont observés ; cette valeur n'est pas différente de celle obtenue chez les animaux contrôles.

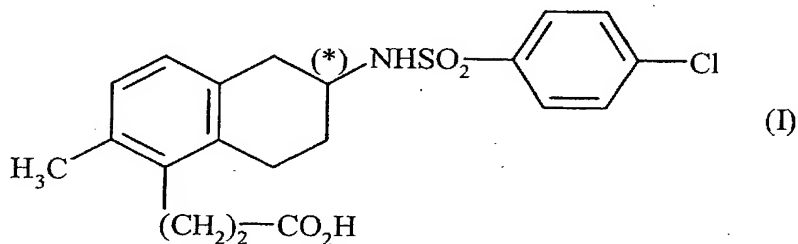
Le composé (A), administré par voie intraveineuse chez les animaux déjà sous aspirine, diminue de façon dose dépendante les CFR ; un effet significatif est maintenant obtenu dès la dose de 0,01 mg/kg ( $5 \pm 1$  CFR/20 min), et une inhibition quasi complète est obtenue avec une dose de 0,1 mg/kg ( $2 \pm 1$  CFR/20 min).

Ces résultats démontrent d'abord la puissante activité antithrombotique du composé (A), actif dès la dose de 0,3 mg/kg.

De plus, en présence d'une dose d'aspirine telle qu'elle ne provoque pas d'effet antithrombotique, l'activité antithrombotique du composé (A) est potentialisée et augmenté d'au moins 30 fois. En effet, dès la dose de 0,01 mg/kg, cet effet est observé. Ceci signifie qu'il existe un effet de synergie très important lorsque ces deux principes actifs sont administrés simultanément.

## REVENDEICATIONS

1- Association du composé (A) de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable :



2- Association selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

3- Association selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'un sel de sodium.

4- Composition pharmaceutique contenant comme principes actifs une association du composé (A) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'aspirine ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes pharmaceutiquement acceptables.

5- Composition pharmaceutique selon la revendication 4 caractérisée en ce que le composé (A) est sous la forme d'isomère optique de configuration (R).

6- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5 caractérisée en ce que le composé (A) est sous forme de sel de sodium.

7- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 6 caractérisé en ce que les quantités de principes actifs sont respectivement comprises entre 1 et 300 mg pour le composé (A) et 10 et 1000 mg pour l'aspirine.

5 8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 4 à 7 utiles pour le traitement des maladies athéro-thrombotiques dans lesquelles l'activation des TP-récepteurs et/ou la formation de métabolites sont impliqués ainsi que pour le traitement des conséquences de ces maladies.



**BREVET D'INVENTION****CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11235\*02

## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		18886-ASP	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0204212	
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).</b>			
<b>Nom</b>		VERBEUREN	
<b>Prénoms</b>		Tony	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	60 bis, rue Aristide Briand	
	<b>Code postal et ville</b>	78540	VERNOUILLET (France)
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		LAVIELLE	
<b>Prénoms</b>		Gilbert	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	1, avenue Lily	
	<b>Code postal et ville</b>	78170	LA CELLE SAINT CLOUD (France)
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>Nom</b>		CIMETIERE	
<b>Prénoms</b>		Bernard	
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	37, cours de Vincennes	
	<b>Code postal et ville</b>	75020	PARIS (France)
<b>Société d'appartenance (facultatif)</b>			
<b>DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b> Le 5 avril 2002  S. JACQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur/Brevets			



## DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

## BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235\*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier</b> (facultatif)		18886-ASP	
<b>N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL</b>		0204222	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) NOUVELLE ASSOCIATION D'UN ANTITHROMBOTIQUE ET D'ASPIRINE.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> LES LABORATOIRES SERVIER 1, rue Carle Hébert 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		VALLEZ	
Prénoms		Marie-Odile	
Adresse	Rue	4, allée des Charmilles	
	Code postal et ville	77420 CHAMPS SUR MARNE (France)	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) Le 5 avril 2002 S. JAQUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

